

論文の内容の要旨

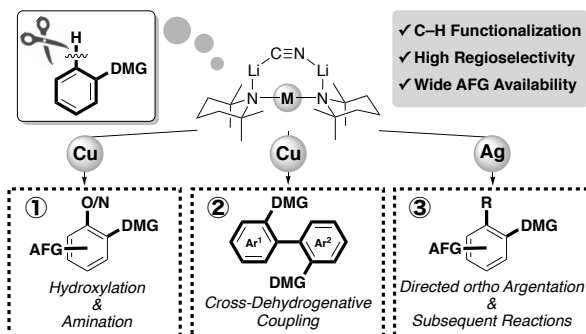
論文題目

11 族金属アミドアート型塩基の設計と機能

氏名 手塚 則亨

【背景】芳香環は、医薬品や機能性分子に多く見られる重要な構成要素であるため、多様な官能基を化学/位置/立体選択的に導入する新たな手法の開発は、有機合成化学における重要な研究課題のひとつである。芳香環上の配向基 (Directed Metalation Group: DMG) を利用したオルトメタル化反応 (Directed *ortho* Metalation: DoM) は、位置選択的に様々な官能基を導入可能な反応として古くより研究されてきた。当研究室ではこれまでに、2,2,6,6-tetramethylpiperidido (TMP) を配位子とする種々のアミドアート型塩基を開発し、多様な芳香環を化学選択的にオルトメタル化し、種々の極性反応が進行することを報告してきた¹。一方、医薬品や機能性分子には芳香環上に C-O/C-N 結合を有するものが多く存在するが、これまでの「DoM+極性反応」では酸素・窒素官能基の導入は難しかった。この課題に対して筆者は、銅の酸化還元能に着目し、銅アート塩基による DoM と酸化反応を組み合わせた芳香環の水酸化・アミノ化反応 (①) を開発した。続いて、銅アート錯体の酸化還元を活用した脱水素型クロスカップリング反応 (②) を開発した。さらに、同族の銀アート塩基を開発し、銀の特性を活かした芳香環のメタル化反応・官能基化反応を見出した (③)。

図 1. This Work



*AFG = Ancillary Functional Group

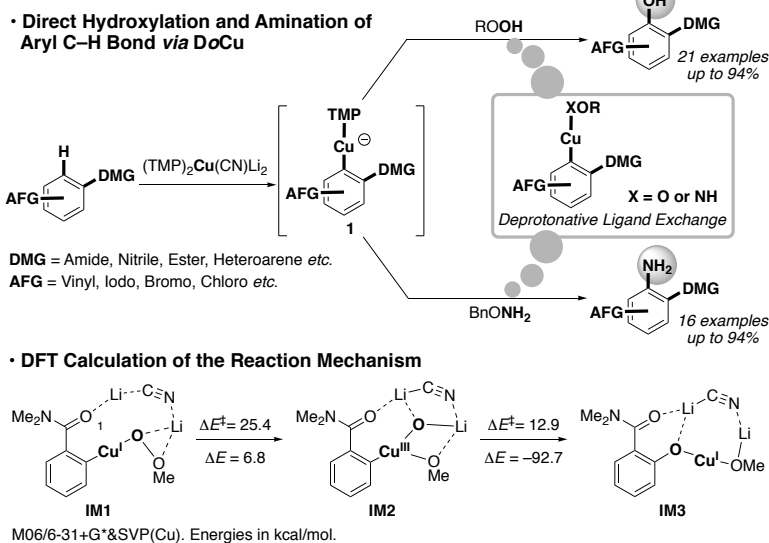
【結果・考察】

① 銅アミドアート型塩基を用いた芳香環の水酸化・アミノ化反応²

アリール銅アート中間体 **1** の酸化修飾を目指して、様々な酸化剤を精査したところ、ヒドロペルオキシド (ROOH) が特異的に水酸化体を高収率で与えることを見出した。この時、アリール銅アート中間体のアミド配位子が、ROOH を脱プロトン化することで銅上での配位子交換が促進され、反応が進行したと考えられたため、同様に酸性プロトンを有するベンジルオキシアミン

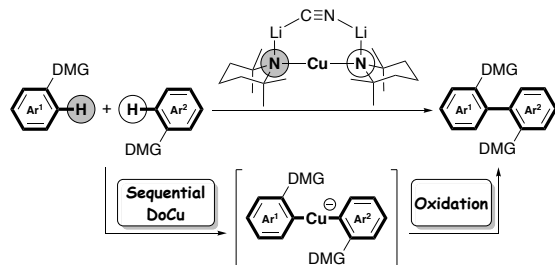
(BnONH₂) を作用させたところ、アミノ化反応も円滑に進行した (図 2, 上図)。水酸化反応の機構を DFT 計算を用いて解析したところ、前述の配位子交換の後に、O-O 結合の銅への酸化的付加 (IM1→IM2)、還元的脱離 (IM2→IM3) を経て酸素原子が導入される反応経路が得られた (図 2, 下図)。一方、酸化還元能のないアリール亜鉛アート錯体を用いても水酸化反応は進行しなかった。以上より理論と実験の両面から、本反応が銅 (I→III→I) の酸化還元を鍵とすることが示唆された。このように、銅の酸化還元を活用することで、フェノールやアニリン類縁体を簡便に高い位置・化学選択性にて合成する手法を開発した。

図 2. Hydroxylation and Amination



② 銅アミドアート型塩基を用いた形式的脱水素型クロスカップリング反応³

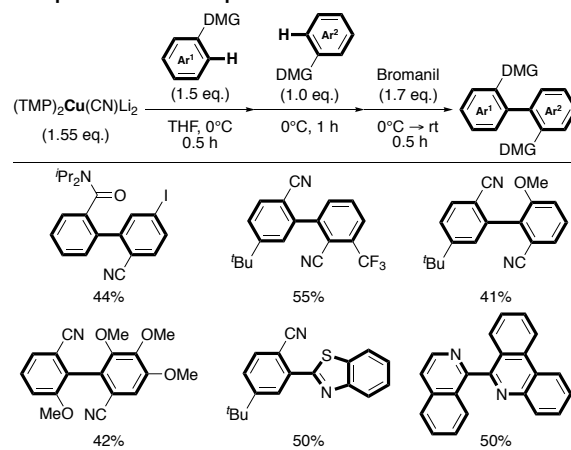
図 3. Concept of Formal CDC via DoCu



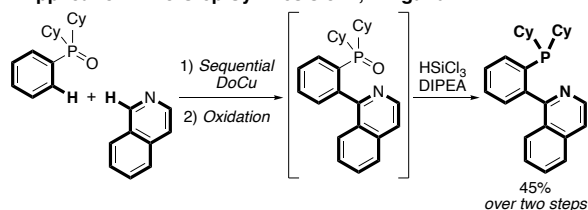
前述の水酸化反応が、アリール銅アート中間体 **1** による ROOH の脱プロトン化反応とそれに続く酸化的カップリングにより C-O 結合の形成が行われていることを考えると、(TMP)₂Cu(CN)Li₂ の 2 つのアミド配位子による「連続 DoM」により「非対称ジアリール銅アート中間体」を調製できれば、酸化反応と組み合わせることで、脱水素型クロスカップリング (Cross-Dehydrogenative Coupling: CDC) へと展開できるのではないかと考えた (図 3)。実際に、連続 DoM の後、種々の酸化剤を検討したところ、ペンタフルオロニトロベンゼンやブロマニルなどの強力な有機酸化剤を作用させることで、多様な組み合わせの (ヘテロ) 芳香環を、高

い位置選択性・官能基許容性にて効率よくクロスカップリングできることを見出した (図 4)。従来の触媒的 CDC 反応とは異なり、基質を区別するために当量関係や基質の電子状態に大きな偏りを設ける必要がないことが特徴である。また、一般的なクロスカップリング反応では高温を要する「立体的に混み合った多置換ビアリアル」の室温合成や、P,N-ligand の合成にも展開できるなど、高度に官能基化されたビアリアル合成に新たな道を拓いた。

図 4. Formal CDC: Scope & Application
• Scope: Selected Examples

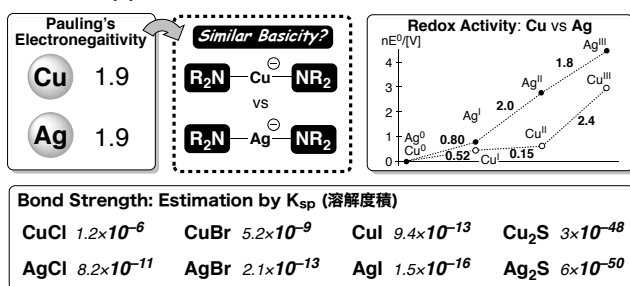


• Application: Two-Step Synthesis of P,N-Ligand



③ 銀アミドアート型塩基を用いた芳香環の超高官能基許容型メタル化・修飾化反応⁴

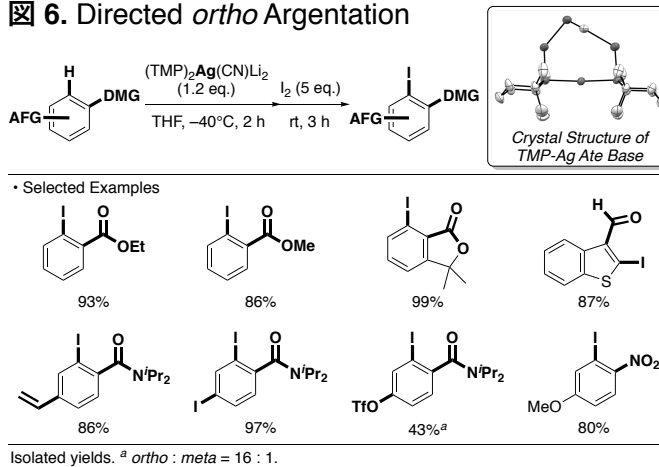
図 5. Copper vs. Silver



有機合成化学において長い歴史を有する有機銅試薬に対して、同族種の有機銀試薬の物性や反応性はほとんど知られていない。銀は銅と同じ電気陰性度を有するものの、酸化還元振る舞いには大きな違いがあり、感光性や錯形成能などにも特徴を有する。筆者は、未開拓であった銀アミドアート型塩基の反応性に興味を持ち、元素特性を活用した新たな DoM を展開するべく研究に着手した (図 5)。

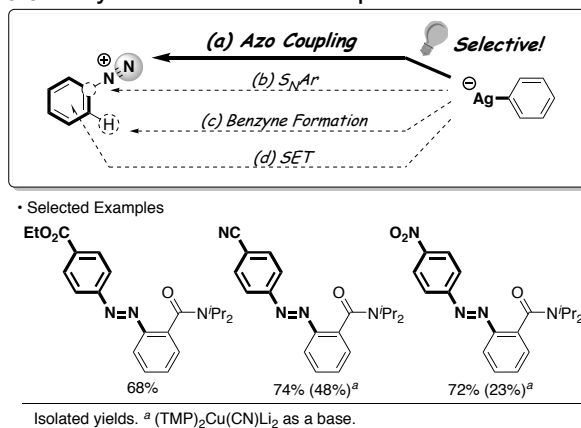
まず、種々の銀アミド塩基を設計、評価した結果、Lipshutz 型の $(\text{TMP})_2\text{Ag}(\text{CN})\text{Li}_2$ を用いることで、様々なアリール銀種を調製することができた (図 6)。特に、これまでの DoM では共存が難しかったメチルエステルやアルデヒド、ヨード、トリフラート、ニトロ基を有する (ヘテロ) 芳香環を高収率でメタル化することが可能であり、銀アミド塩基が極めて高い官能基許容性を有することがわかった。

図 6. Directed *ortho* Argentation



また、生じたアリール銀アート中間体は、先述のようにアルデヒドと共存する一方で、種々の求電子剤 (D_2O , $BzCl$, allyl bromide, *N*-chlorophthalimide, $TMSCl$, disulfide, etc.) と円滑に反応することがわかった。銅が $I \rightarrow III \rightarrow I$ の酸化還元機構を巧みに利用して様々な結合形成反応を行っているのに対し、銀は高い酸化還元電位を有するためにそのような機構は働かず、新たな選択性を獲得できたのではないかと考えられる。

図 7. Synthesis of Azo Compounds



こうした銀の特異な選択性は、ジアゾニウム塩との反応においても見られた (図 7)。非対称アゾ化合物はジアゾニウム塩と求核剤とのカップリングによって合成できるが、強い求核性と塩基性を有するメタル種を用いた場合には、(b) S_NAr 反応、(c) ベンザイン発生、(d) 電子移動による副反応がしばしば問題となる。しかし、アリール銀中間体を求核剤とした場合には、(a) アゾカップリングが選択的かつ高収率にて進行した。本反応を用いることで、他の手法では合成が難しいジアリールアゾ化合物を合成することが可能であった。

今後、本 DoM によって新たに調製可能になったアリール銀種の反応性や活性化法などをさらに精査することで、銀の特徴を活かした多様な変換反応が開発されることが期待される。

【結語】

以上のように、元素の特性を巧みに利用することで、芳香族化合物の DoM 反応に新たな可能性を拓いた。前半では高い酸化還元能を有する銅の特性を活かして、芳香環の化学/位置選択的な水酸化・アミノ化、および脱水素型クロスカップリング反応を実現した。また後半では、銀のアミドアート型塩基を開発し、新たな選択性を有する DoM 反応を開発した。

【参考文献】

- (1) [Zn]: Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539. [Al]: Uchiyama, M.; Naka, H.; Matsumoto, Y.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526. [Cu]: Usui, S.; Hashimoto, Y.; Morey, J. V.; Wheatley, A. E. H.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102. (2) Tezuka, N.; Shimojo, K.; Hirano, K.; Komagawa, S.; Yoshida, K.; Wang, C.; Miyamoto, K.; Saito, T.; Takita, R.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9166. (3) Tezuka, N.; Hirano, K.; Uchiyama, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9536. (4) Tezuka, N.; Hirano, K.; Peel, A. J.; Wheatley, A. E. H.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1855–1861.